

- P. 822 Panorama des maladies thyroïdiennes auto-immunes
- P. 825 Bon usage des marqueurs (TSH...)
- P. 826 Thyroïdite infraclinique
- P. 828 Maladie de Basedow
- P. 835 Thyroïdites auto-immunes
- P. 838 Polyendocrinopathies de type 2
- P. 840 Thyroïdite lymphocitaire et grossesse

DOSSIER

Maladies thyroïdiennes auto-immunes

BSIP

Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du Jacques Orgiazzi*

* service d'endocrinologie-diabétologie-maladies de la nutrition, centre hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon et Université Claude-Bernard Lyon 1, 69000 Lyon, France.
jacques.orgiazzi@chu-lyon.fr

Il est nécessaire de connaître les maladies thyroïdiennes auto-immunes. Elles constituent un vrai « problème de santé publique », non pas en raison de leur gravité – même si elles peuvent affecter la qualité de vie de façon durable –, mais de leur fréquence et de leur retentissement médico-économique. Thyréostimuline et lévothyroxine tiennent la tête de leur catégorie respective en matière de dépenses. Connaissance et compétences sont les meilleurs outils d'économie. C'est dans ce contexte que ce dossier réunit les points clefs de ces maladies.

ELLES AFFECTENT 5 À 10 % DE LA POPULATION

Panorama des maladies thyroïdiennes auto-immunes



Jacques Orgiazzi*

* Service d'endocrinologie-diabétologie-maladies de la nutrition, centre hospitalier Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon et université Claude-Bernard Lyon 1, 69000 Lyon, France.
jacques.orgiazzi@chu-lyon.fr

L'auto-immunité thyroïdienne se marque par la présence d'infiltrats lymphocytaires dans le tissu thyroïdien et d'anticorps anti-thyroïde, anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase dans le sang. Les conséquences cliniques sont très variables.

Une pathologie très fréquente

Sur le plan épidémiologique, l'auto-immunité thyroïdienne et ses conséquences affectent globalement 5 à 10 % de la population.

Si l'on prend en compte le critère « foyers d'infiltration lymphocytaire », il est présent à l'étude autopsique systématique chez 45 % des femmes et 20 % des hommes, et cette fréquence a augmenté dans les 30 dernières années aux États-Unis et en Europe.¹

La prévalence des anticorps anti-thyroïde est de l'ordre de 10 % dans la population générale et de 25 % environ chez les femmes de plus de 60 ans.¹ Dans la majorité des cas, la fonction thyroïdienne est normale.

Dans une étude prospective anglaise, la prévalence de l'hypothyroïdie spontanée liée à la thyroïdite lymphocytaire était de 15/1 000 chez les femmes d'âge moyen 57 ans, mais de moins de 1/1 000 chez les hommes. Ces observations ont été confirmées en Europe continentale.^{1,2}

Une grande diversité des présentations

La figure 1 et le tableau 1 schématisent les principales présentations cliniques des maladies thyroïdiennes auto-immu-

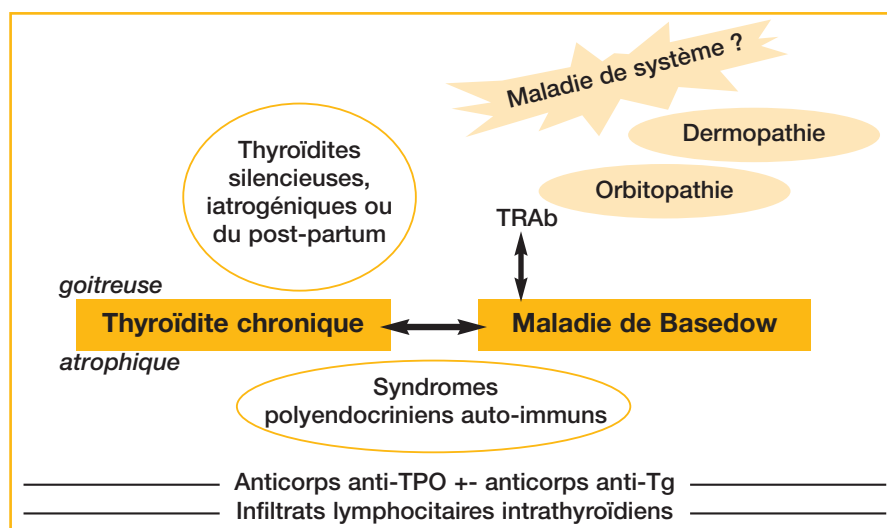


FIGURE 1 Principales présentations des maladies thyroïdiennes auto-immunes.

Tg : thyroglobuline ; TPO : thyroperoxydase ; TRAb : anticorps anti-récepteur de la thyroïdostimuline.

nes et leurs caractéristiques.³ Deux blocs apparaissent : maladie de Basedow d'une part, thyroïdite auto-immune d'autre part. Ces deux blocs s'opposent sur le plan fonctionnel : hyperthyroïdie pour la maladie de Basedow, hypothyroïdie pour la thyroïdite. Les deux entités partagent l'essentiel des marqueurs biologiques de l'auto-immunité thyroïdienne, mais il existe une différence fondamentale : la présence d'anticorps anti-récepteur de la thyroïdostimuline (TSH) dans la maladie de Basedow.

Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont spécifiques de la maladie de Basedow. Stimulant les cellules thyroïdiennes par l'intermédiaire du récepteur de la TSH, ils sont responsables de l'hyperthyroïdie et du goitre. Mais la maladie de

Basedow est plus complexe, comme l'indique la présence fréquente de manifestations extrathyroïdiennes telle l'orbitopathie basedowienne et le myxœdème prétiel, beaucoup plus rare, ce qui pose la question non encore résolue d'une composante systémique de cette maladie.

Les formes cliniques de la thyroïdite auto-immune incluent les thyroïdites chroniques, avec ou sans goitre, et les thyroïdites cytolitiques ou destructives (silencieuses, du post-partum et iatrogéniques). Les thyroïdites chroniques peuvent s'inscrire dans un contexte de polyendocrinopathie auto-immune. La caractéristique des thyroïdites est l'atteinte de la capacité fonctionnelle des cellules thyroïdiennes, d'où hypothyroïdie et, éventuellement, de la vitalité des

cellules, d'où apoptose ou nécrose.

Enfin, on peut mentionner les rares formes de maladies thyroïdiennes auto-immunes à cheval sur les deux entités, c'est-à-dire les thyroïdites avec anticorps anti-récepteur de la TSH.

Du concept d'auto-immunité aux maladies thyroïdiennes auto-immunes

Le phénomène de base de l'auto-immunité est la perte de la tolérance du « soi », c'est-à-dire la perte du contrôle des lymphocytes autoréactifs, trop nombreux (défaut de délétion clonale thymique fœtale) ou insuffisamment neutralisés (défaut des systèmes périphériques de régulation, en particulier par les lymphocytes régulateurs). Ici, le « soi », ce sont les molécules spécifiques de la thyroïde à potentialité antigénique, thyroglobuline et thyroperoxydase, impliquées dans toutes les maladies thyroïdiennes auto-immunes, et le récepteur de la TSH, impliqué dans la maladie de Basedow.⁴

L'action se noue au niveau de la « synapse immunologique », interaction entre cellule présentatrice d'antigène (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B autoréactifs) et lymphocytes T autoréactifs, dans des conditions favorables à l'activation du lymphocyte. La recherche se cible sur la genèse de ces « conditions » car c'est à ce niveau que se croisent les effets des divers éléments de prédisposition constitutionnelle (génétique) et ceux des facteurs acquis (intrinsèques ou environnementaux) qui déclenchent le processus : ciblage et agrégation des cellules immunocompétentes T et B dans le tissu thyroïdien par effet chimiotactique, activations cellulaires par le jeu des divers types de cytokines (plutôt Th1 [interféron gamma, *Tumour Necrosis Factor alpha*, interleukines (IL) 1 et 2] dans les thyroïdites ; et Th2 [IL 4 et 10] dans la maladie de Basedow) et, finalement, développement des altérations fonctionnelles et tissulaires thyroïdiennes.

Dans la thyroïdite chronique, les lésions se développent très lentement, sur de nombreuses années, avec une longue

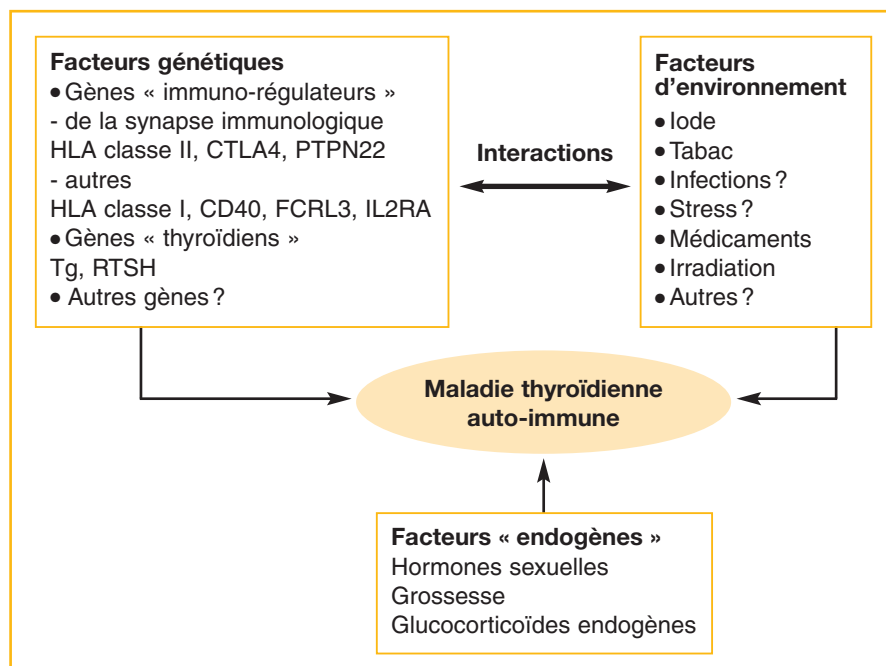


FIGURE 2 Facteurs favorisant les maladies thyroïdiennes auto-immunes.
Tg : thyroglobuline ; RTSH : récepteur de la thyroïdostimuline.

phase inapparente, puis l'apparition des anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase circulants précédant l'entrée dans la phase d'hypothyroïdie infraclinique, elle-même pouvant ensuite se convertir en hypothyroïdie avérée. Le risque d'hypothyroïdie croît avec le titre des anticorps anti-thyroïde.^{1,2}

Dans la maladie de Basedow, les anomalies cliniques apparaissent beaucoup plus rapidement : les études prospectives montrent un délai de quelques mois seulement entre l'apparition des anticorps anti-récepteur de la TSH et le début de l'hyperthyroïdie.

En revanche, les mécanismes immunitaires en jeu dans les thyroïdites avec cyto-lyse, qui apparaissent le plus souvent dans un contexte de déséquilibre immunologique (post-partum, traitement par cytokine) mais parfois spontanément, sont encore mal définis.

Facteurs favorisant les maladies thyroïdiennes auto-immunes

Comme l'indique la figure 2, l'émergence des maladies thyroïdiennes auto-immunes résulte de la rencontre de fac-

teurs génétiques et de facteurs environnementaux et constitutionnels.⁵

L'agrégation familiale des maladies thyroïdiennes auto-immunes démontrée par la prévalence de 20-30 % de cas similaires et de 50 % de positivité des anticorps anti-thyroïde dans la fratrie d'un cas index, et par le taux de concordance de 29-55 % des maladies thyroïdiennes auto-immunes entre jumeaux monozygotes contre 0-7 % entre dizygotes, permet d'évaluer à 70 % environ la part de la génétique dans la susceptibilité aux maladies thyroïdiennes auto-immunes, laissant 30 % aux facteurs acquis.^{5,6}

Les gènes et locus de prédisposition aux maladies thyroïdiennes auto-immunes identifiés jusqu'à présent concernent surtout les fonctions d'immunorégulation au niveau soit de la « synapse immunologique », soit des régulations « périphériques ». Curieusement, l'effet des gènes « thyroïdiens » semble moins fortement représenté. Toutefois, l'observation récente d'une plus grande efficacité de présentation antigénique dans la configuration où deux variants particuliers d'un gène HLA de classe II d'une part et de

Principaux types de maladies thyroïdiennes auto-immunes et leurs caractéristiques

Glande thyroïde				
Clinique	Volume	Fonction	Prévalence	Caractéristiques
Thyroïdite focale	Variable	Normale ou hypothyroïdie infraclinique	+++	Présence d'ACAT
Thyroïdite de Hashimoto	Goitre (indolore, ferme)	Normale ou hypothyroïdie (avérée ou infraclinique)	+++	Hypoéchogène ; présence d'ACAT ; inclue le « goitre des adolescents »
Thyroïdite atrophique (myxœdème primitif)	Atrophique (indolore, ferme)	Hypothyroïdie	+	Présence d'ACAT
Thyroïdite du post-partum	Petit (indolore, ferme)	Thyrotoxicose et/ou hypothyroïdie transitoires	+/-	Hypoéchogène
Thyroïdite silencieuse	Petit (indolore, ferme)	Thyrotoxicose et/ou hypothyroïdie transitoires	+++	Hypoéchogène
Maladie de Basedow	Variable	Hyperthyroïdie	+++	Présence de TRAb et ACAT ; Manifestations extra-thyroïdiennes

D'après la réf. 3. ACAT : anticorps anti-thyroïde ; TRAb : anticorps anti-récepteur de la thyroïdostimuline.

thyroglobuline d'autre part sont combinés souligne la possibilité d'effets de synergie entre gènes immunorégulateurs et tissulaires de prédisposition.^{7,8} Actuellement, cependant, il reste beaucoup de gènes et locus de susceptibilité à identifier pour rendre compte du poids de la génétique dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes, d'autant plus que l'effet des facteurs de l'environnement passe sans doute, aussi, par l'interaction avec des gènes de susceptibilité. On ne détaillera pas ici l'effet des facteurs envi-

ronnementaux (fig. 2). Un point est à souligner : les relatives inconnues qui entourent l'énorme prépondérance du risque de maladies thyroïdiennes auto-immunes dans le sexe féminin.

Prise en charge médicale des maladies thyroïdiennes auto-immunes

Compte tenu de l'hétérogénéité des tableaux cliniques, la prise en charge doit être adaptée à l'analyse méticuleuse de la situation de chaque patient, fondée sur

un diagnostic clinique et biologique précis, une évaluation pronostique solide et convaincante, et la prise en compte explicite des attentes et projets des patients (grossesse, par exemple). Bien entendu, la maladie de Basedow implique une stratégie spécifique. Pour la thyroïdite chronique, le point central est la conduite à tenir en cas d'hypothyroïdie infraclinique. •

J. Orgiazzi déclare avoir été pris en charge par le laboratoire Merck Serono pour la préparation du symposium national « Thyroïde ».

RÉSUMÉ Panorama des maladies thyroïdiennes auto-immunes

Bien que de sévérité modérée, ce qui n'empêche pas un retentissement significatif sur la qualité de vie, les maladies thyroïdiennes auto-immunes représentent par leur fréquence, donc leur coût, un problème de santé publique. Ce panorama vise à clarifier la complexité et la multiplicité des diverses modalités de présentation de ces maladies, dans le but d'une meilleure maîtrise de la prise en charge diagnostique, thérapeutique et de suivi. Le dossier thématique qui l'accompagne apporte toutes les clarifications et recommandations indispensables.

SUMMARY Autoimmune thyroid diseases, an overview

Autoimmune thyroid diseases (AITD) are generally of low severity although they can affect significantly the quality of life. Nevertheless, taking into account their high prevalence, a source of considerable medical expenses, it is mandatory that practitioners are well informed on the management of AITD so that they might contribute to curb as much as possible the current costs. Main points discussed are the various clinical and pathophysiological presentations of AITD, as well as their epidemiology and susceptibility/triggering factors. This overview together with the other contributions within this issue should help doctors in the diagnosis and management of AITD.

RÉFÉRENCES

1. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011;99:39-51.
2. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3221-6.
3. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. In: Wass JAH, Stewart PM, editors. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2011:416-31.
4. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. Presse Med 2012;41:e611-25.
5. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. Eur J Endocrinol 2006;154:29-38.
6. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. Endocr Rev 2003;24:694-717.
7. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol Res 2012;54:204-13.
8. Effraïmidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol 2014 Mar 7 [Epub ahead of print].

Bon usage des marqueurs (TSH...) dans la surveillance des maladies thyroïdiennes auto-immunes

Jacques Orgiazzi*

* Service d'endocrinologie-diabétologie-maladies de la nutrition, centre hospitalier Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon et université Claude-Bernard Lyon 1, 69000 Lyon, France.

jacques.orgiazzi@chu-lyon.fr

Les marqueurs du diagnostic nosologique des maladies thyroïdiennes auto-immunes, données échographiques (hypoéchogénicité du tissu) et dosages des anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) et anti-thyropéroxydase (anti-TPO), ne peuvent servir de marqueurs de surveillance. Bien que le titre des anti-thyropéroxydase soit corrélé à l'intensité de l'atteinte auto-immune, son évolution n'a pas de signification utile dans la pratique ; il est donc inutile de répéter les dosages. Les marqueurs de surveillance des maladies thyroïdiennes auto-immunes sont ceux de la fonction thyroïdienne, thyrostimuline (TSH) et hormonémies thyroïdiennes, T4 et T3 libres (T4I et T3I). Les modalités de la surveillance des maladies thyroïdiennes auto-immunes ne sont évidemment pas les mêmes pour la maladie de Basedow et pour la thyroïdite chronique.

Dans la maladie de Basedow, la surveillance paraclinique fonctionnelle vise à calibrer le traitement pour rétablir et maintenir l'euthyroïdie ; elle peut aussi contribuer, par la mesure des anticorps anti-récepteur de la TSH, à évaluer l'activité immuno-inflammatoire thyroïdienne (v. p. 828).

En revanche, dans la thyroïdite chronique, les objectifs de la surveillance sont :

- le diagnostic et la surveillance de l'hypothyroïdie infraclinique et la décision de mise en route du traitement par l'évothyroxine (v. p. 826) ;

- le suivi et l'adaptation du traitement par l'évothyroxine.

Le taux de TSH, marqueur de surveillance privilégié

Le marqueur de surveillance privilégié de la fonction thyroïdienne est le taux sanguin de la TSH en raison de son extrême sensibilité au niveau du fonctionnement de la thyroïde.

Hypothyroïdie infraclinique

Le diagnostic est défini par un taux de TSH supérieur à la limite supérieure de la normale (4,5 mU/L) sans diminution de la T4I (la mesure de T3I est inadaptée dans cette circonstance).¹⁻³

Le taux de la TSH doit cependant être interprété avec discernement en raison :
– de sa variabilité qui implique de vérifier le taux à quelques semaines d'intervalle ;
– de l'effet de l'âge ; le taux de TSH est normal jusqu'à 7 mU/L au-delà de 75 ans ;
– de l'effet de l'obésité qui a tendance à élever le taux de TSH.⁴

L'évolution à long terme est suivie, en l'absence d'indication de traitement par l'évothyroxine (v. p. 826), par un contrôle du taux de TSH à intervalle d'un an au minimum.

Suivi et adaptation du traitement par l'évothyroxine

Sans détailler les modalités de la conduite du traitement de l'insuffisance thyroïdienne par thyroïdite chronique,⁵ trois notions pratiques sont à préciser :

- il faut respecter un intervalle minimum de 3 à 4 semaines entre les modifications de la posologie de l'évothyroxine et le contrôle de la TSH, en raison de la longue demi-vie plasmatique (1 semaine) de la l'évothyroxine ;
- il faut adapter la valeur cible du taux de la TSH aux conditions de chaque patient ;
- à l'équilibre, un contrôle annuel de la valeur de la TSH suffit, en évitant le risque d'instabilité thérapeutique parfois lié à la multiplication des contrôles. •

J. Orgiazzi déclare avoir été pris en charge par le laboratoire Merck Serono pour la préparation du symposium national « Thyroïde ».

RÉFÉRENCES

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291:228-38.
2. Haute Autorité de santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations professionnelles HAS, avril 2007.
3. Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. Mayo Clin Proc 2009;84:65-71.
4. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. Eur J Endocrinol 2011;165:11-5.
5. Burch HB1, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV. A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014 Feb 14;jc20141046 [Epub ahead of print].

LA DÉCISION DE DÉBUTER UN TRAITEMENT N'EST PAS ANODINE ET IMPOSE DE TENIR COMPTE DE PLUSIEURS ÉLÉMENTS

Thyroïdite infraclinique : quand substituer ?

Bernard Goichot*

* Service de médecine interne, nutrition et endocrinologie, hôpital de Haute-pierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg Cedex; université de Strasbourg, 67085 Strasbourg Cedex, France. bernard.goichot@chru-strasbourg.fr

La prescription de L-thyroxine a augmenté de façon considérable en France comme dans d'autres pays européens et aux États-Unis ces 30 dernières années (multiplication des ventes par 8 en France entre 1990 et 2012 selon un récent rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament). À l'évidence, cette croissance n'est pas liée à une « épidémie » d'affections thyroïdiennes, mais à des modifications des pratiques médicales. Elle s'explique en partie par l'augmentation de la prescription des bilans biologiques thyroïdiens, et donc potentiellement par le diagnostic de formes peu symptomatiques jusque-là méconnues, mais aussi par l'abaissement progressif ces dernières années de la valeur seuil de thyroïdostimuline (TSH) générant la prescription d'un traitement

« substitutif », comme cela a été montré récemment dans une large étude d'observation en Angleterre.¹ Surtout, cette modification des pratiques s'est faite alors même qu'il n'existe aucune preuve scientifique de l'intérêt du traitement de ces élévations modérées de la TSH (aucun essai randomisé contrôlé avec un critère de jugement cliniquement pertinent) et que des recommandations françaises et américaines sont disponibles et manifestement mal connues ou peu respectées. En dehors des problèmes non négligeables liés au coût (le coût annuel des prescriptions de L-thyroxine en Allemagne est de l'ordre de 220 millions d'euros) de prescriptions potentiellement non justifiées (dont la proportion est évaluée à plus de 30 % dans l'étude anglaise¹), le risque de ces traitements inadéquats est mal connu mais sûrement non négligeable. La décision de débuter un traitement substitutif par L-thyroxine n'est donc pas anodine, d'autant que la plupart de ces traitements vont être poursuivis de façon indéfinie.

L'hypothyroïdie infraclinique est définie par une augmentation de la TSH sans diminution de la thyroxine libre (T4L). La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase permet d'affirmer la « thyroïdite » (v. p. 825). Le caractère « infraclinique » est souvent discutable. On peut d'ailleurs regretter l'abandon du terme d'hypothyroïdie « fruste » au profit du terme anglo-saxon « *subclinical* ». En effet, plusieurs études ont montré que les patients dans cette situation ont assez fréquemment, à des

degrés variables, des signes d'hypothyroïdie (comme d'ailleurs peuvent en avoir des sujets parfaitement euthyroïdiens !). La symptomatologie des dysthyroïdies est très peu spécifique et il est extrêmement difficile devant un patient donné de rapporter ses plaintes à une éventuelle dysfonction thyroïdienne.

Éléments à prendre en compte

La décision de débuter un traitement substitutif doit prendre en compte les éléments suivants :^{2,3}

- la valeur du taux de TSH ;
- l'âge du (ou de la) patient(e) ; à noter que les thyroïdites sont nettement plus rares chez l'homme et devraient de principe amener à discuter du diagnostic ;
- le caractère durable (plusieurs mois) de l'élévation de la TSH, et éventuellement de sa cinétique (augmentation progressive ou au contraire taux stable) ;
- les éventuelles autres causes d'élévation de la TSH (diagnostic différentiel, tableau 1) ;
- le caractère symptomatique ou non, avec les limites soulignées plus haut ;
- le bénéfice attendu du traitement et ses risques éventuels.

Le taux de TSH

Il ne faut pas confondre valeurs de référence et seuils d'intervention. Les valeurs de référence de la TSH établies dans une population « normale » sont de l'ordre de 0,4 à 4 mU/L. Un patient peut avoir un taux de TSH en dehors de l'intervalle de référence sans que cela justifie de traitement. La limite supérieure de l'intervalle de référence de la TSH peut être influencée par un certain nombre de facteurs dont certains, d'intérêt pratique, sont détaillées ci-dessous.

TAB. 1

Causes d'élévation de la TSH en dehors de l'hypothyroïdie

- Élévation transitoire de la TSH au décours d'une thyroïdite,
- Phase de récupération d'une dysfonction des affections non thyroïdiennes (« syndrome de basse T3 », *Euthyroid Sick Syndrome*),
- Insuffisance surrénalienne non traitée,
- Insuffisance rénale chronique,
- Problèmes analytiques (notamment par anticorps hétérophiles),
- Adénome hypophysaire thyroïdrotrope,
- Certaines formes de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

TSH : thyroïdostimuline.

Principales recommandations de la HAS (2006)

- En cas de risque élevé de conversion* (TSH > 10 mU/L et/ou de présence d'anticorps anti-TPO), il est recommandé d'instaurer un traitement par l'évothyroxine à doses progressives de façon à obtenir une valeur de TSH idéalement < 2 mU/L. La progression de la posologie et la cible thérapeutique sont reconsidérées en cas de risque de coronaropathie (consensus professionnel).
- En cas de faible risque de conversion (TSH < 10 mU/L) et en l'absence d'anticorps anti-TPO, il y a lieu de recommander une surveillance de la TSH à 6 mois puis tous les ans (consensus professionnel).
- L'institution d'un traitement peut se discuter chez les sujets dont le taux de TSH est compris entre 4 et 10 mU/L avec présence d'anticorps anti-TPO ou de signes cliniques ou d'anomalies lipidiques très évocateurs** (consensus professionnel).

* Le risque de conversion est le risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée (TSH > 10 mU/L avec diminution de la T4I).

** Cette recommandation est en pratique difficile à utiliser car aucun symptôme d'hypothyroïdie n'est spécifique et ne peut donc être considéré comme « très évocateur ». C'est éventuellement la concordance dans le temps entre l'évolution des plaintes du patient et celle de la TSH qui peut être un argument pour débiter un traitement mais il faut garder à l'esprit et probablement prévenir le patient que la correction de l'anomalie biologique ne s'accompagnera pas forcément d'un soulagement de ses symptômes...

HAS : Haute Autorité de santé ; anti-TPO : anti-thyroperoxydase ; T4I : thyroxine libre ;

TSH : thyroïdostimuline.

L'âge

La TSH augmente de façon physiologique avec l'âge. Même s'il n'y a pas actuellement de normes en fonction de la classe d'âge, la limite supérieure de l'intervalle de référence se situe plutôt aux environs de 5 mU/L entre 60 et 70 ans et vers 7-8 mU/L après 80 ans. Par ailleurs, la prévalence des anticorps antithyroïdiens augmente avec l'âge, y compris chez des sujets parfaitement euthyroïdiens, et n'a donc pas forcément de signification pathologique.

Ces augmentations physiologiques doivent être respectées car non seulement aucune étude n'a démontré de bénéfice au traitement substitutif chez le sujet âgé lorsque la TSH est inférieure à 10 mU/L, mais le risque de surtraitement (près de 20 % des patients dans certaines études observationnelles) l'emporte certainement sur un quelconque bénéfice, notamment en raison du risque bien démontré de fibrillation auriculaire chez le sujet âgé en cas de diminution de la TSH. Certaines études épidémiologiques suggèrent même un rôle « protecteur » de cette élévation de la TSH chez les sujets âgés.

Une étude européenne (TRUST) vient de débiter pour tenter de répondre à la question du traitement de l'hypothyroïdie

infraclinique du sujet âgé. Chez le sujet jeune, certaines études ont montré une association entre élévation modérée de la TSH et augmentation du risque cardiovasculaire. Ces études d'association sont à interpréter avec précaution et il n'y a actuellement aucune preuve du bénéfice du traitement substitutif dans cette situation.

Le poids

Si l'hypothyroïdie est une cause classique de prise de poids, les valeurs de référence de la TSH sont également déplacées vers le haut chez les sujets obèses, en partie expliquées par l'action de la leptine sur la sécrétion de TSH. Des valeurs jusqu'à 7 mU/L ne doivent pas être considérées comme pathologiques en cas d'obésité.

Le caractère durable de l'élévation de la TSH

Il n'y a jamais d'urgence (sauf pendant la grossesse) à débiter un traitement devant une élévation modérée de la TSH. Un délai de 3 mois avant de contrôler le taux de TSH, la valeur de la T4I, et de rechercher des anticorps antiperoxydase est dans la plupart des situations souhaitable afin de s'affranchir des élévations transitoires de la TSH (tableau 1).

Conclusion

En l'absence d'étude permettant une évaluation pertinente de la balance bénéfices-risques du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique, les recommandations disponibles, notamment celles de la Haute Autorité de santé de 2006 (tableau 2), malgré leur faible niveau de preuve, constituent un socle raisonnable permettant une décision individuelle. La plupart des experts s'accordent pour discuter au cas par cas du traitement en prenant en compte le degré d'élévation de la TSH, sa pente évolutive, la présence de symptômes, l'association avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'un traitement « substitutif » une fois qu'il est débuté est généralement poursuivi « à vie » et que cette décision est loin d'être anodine. Il ne faut donc pas céder à la tentation d'une prescription trop rapide et ne pas hésiter à discuter avec les patients des incertitudes sur l'évolution spontanée et sur le caractère incertain du bénéfice du traitement. Cette discussion évite d'être confronté ultérieurement à la déception du patient qui ne voit pas ses symptômes améliorés par le traitement malgré la normalisation de la TSH... Cela est particulièrement vrai pour les patients en surpoids ou ayant des préoccupations pondérales qui ne tireront habituellement aucun bénéfice du traitement sur ce plan. •

B. Goichot déclare des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, rapports d'expertise, conférences...) pour Merck Serono et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par cette même entreprise.

RÉFÉRENCES

1. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels. Balancing benefits and risks. Evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med* 2014;174:32-9.
2. Goichot B, Luca F. Dysthyroïdies infracliniques. *Presse Med* 2011;40:1132-40.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-54.

UNE MALADIE TOUJOURS EN QUÊTE DU TRAITEMENT IDÉAL

Maladie de Basedow

Claire Briet*, Frédéric Illouz**, Patrice Rodien**

* Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpitaux universitaires Paris-Sud, hôpital Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

** Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, centre de référence des maladies rares de la réceptivité hormonale, CHU d'Angers, 49933 Angers Cedex 09, France.

PaRodien@chu-angers.fr

Épidémiologie, facteurs favorisants, physiopathologie

La maladie de Basedow a une prévalence d'environ 1 %, avec une nette prépondérance féminine comme toutes les maladies auto-immunes. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette prépondérance féminine : l'inactivation préférentielle d'un des deux chromosomes X et la sous-expression de certains gènes situés sur le chromosome X dans le thymus conduisant à un défaut de régulation des lymphocytes autoréactifs.^{1,2} En outre, la présence de cellules fœtales dans la thyroïde maternelle ou microchimérisme fœtal, dès lors qu'il y a eu une grossesse, expliquerait la fréquence accrue de cette maladie dans l'année qui suit un accouchement.³ D'une façon générale, son apparition implique une interaction entre un terrain génétique prédisposant et des facteurs environnementaux.¹

Prédisposition génétique

La prévalence variable de la maladie selon les groupes ethniques,⁴ la concordance entre jumeaux monozygotes (de l'ordre de 20 %),⁵ et l'existence de familles à maladie de Basedow⁶ militent pour une origine génétique de la maladie. Pour autant, il reste difficile de définir un génotype expliquant une franche prédisposition. Le système HLA est mis en cause, comme dans toutes les maladies auto-immunes, mais aussi les récepteurs de surface générateurs des signaux d'activation de mise en sommeil des

lymphocytes, les récepteurs de cytokines, certains facteurs de transcription impliqués dans la différenciation des lymphocytes.⁷ Les variants des gènes de la thyroglobuline et du récepteur de la thyroïdostimuline (TSH) semblent également impliqués.⁷ Plus récemment, il a été montré qu'un gène situé sur le chromosome X, *GPR174*, codant un récepteur membranaire, donne une augmentation du risque de maladie de Basedow équivalent à celui conféré par les groupes HLA prédisposants, résultats retrouvés dans des populations ethniques différentes.^{8,9} La difficulté est que chacun de ces marqueurs confère un risque très modéré comparé à la population générale et ne peut à lui seul expliquer une prédisposition forte. Il est probable que cette prédisposition relève de la combinaison de plusieurs variants génétiques, ce qui complique leur identification. En outre, la nécessaire interaction avec certains facteurs environnementaux pour voir émerger la maladie amenuise l'impact apparent des variants génétiques.

Facteurs environnementaux

On invoque le rôle du stress, avec une majoration fréquemment trouvée au cours des mois précédant l'émergence de l'hyperthyroïdie,¹⁰ le rôle du tabagisme,¹¹ des apports importants en iode, en particulier la correction rapide d'une carence en iode. Le rôle d'infections virales, déclenchant l'activation du système immunitaire, ou bactériennes est suspecté.¹ En revanche, la consommation modérée d'alcool semble protectrice.¹

Mécanismes

La thyroïde est infiltrée par des lymphocytes T et B, et cet infiltrat, contrairement à la thyroïdite chronique où l'on observe une destruction cellulaire, conduit à une hyperplasie de l'épithélium thyroïdien avec des cellules hautes hyperstimulées. Cette hyperplasie, d'où résulte l'hypertrophie thyroïdienne, le goitre, est due à l'effet des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH qui miment l'action de cette hormone, régulatrice physiologique de l'hormonogenèse thyroïdienne et de la prolifération des cellules thyroïdiennes. Ces anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH constituent ainsi la marque et le mécanisme central d'apparition de la maladie de Basedow, comme démontré chez la souris il y a presque 60 ans,¹² puis, il y a 40 ans, dans une expérience qui serait impensable en 2014 : la perfusion de sérums de patients atteints de maladie de Basedow chez des volontaires sains ayant préalablement ingéré de l'iode radioactif et de la T3 à dose frénatrice, afin d'étudier la production d'hormones thyroïdiennes radioactives. En revanche, le mécanisme de déclenchement de l'auto-immunité antithyroïdienne et *in fine* de ces anticorps particuliers reste incompris. Les avancées thérapeutiques des autres spécialités fournissent parfois des modèles de maladie de Basedow induite (*v. encadré*).¹³

Le mécanisme d'apparition des manifestations extrathyroïdiennes (oculaires et cutanées) est incertain ; il est proposé que la présence de récepteurs de la TSH dans l'orbite et le derme soit à l'origine de ces manifestations, mais ce mécanisme n'est pas formellement démontré.¹⁴

Tableau clinique

Le syndrome de thyrotoxicose de la maladie de Basedow ne la distingue pas

des autres causes d'hyperthyroïdie. Le traditionnel terrain, la femme jeune, ne correspond guère qu'à un argument de fréquence. Si une hyperthyroïdie du sujet âgé est plus fréquemment due à un goitre multinodulaire toxique qu'à une maladie de Basedow, il n'y a pas de cause exclusive en fonction de l'âge, en dehors de l'enfance où la maladie de Basedow est quasiment la seule cause d'hyperthyroïdie. Ce sont donc les données de la palpation et l'auscultation thyroïdienne associées aux manifestations oculaires qui amènent à suspecter le diagnostic de maladie de Basedow. Typiquement, on palpe un petit goitre souple, soufflant, voire frémissant. Une thyroïde de volume normal n'exclut cependant pas le diagnostic. En réalité, la multiplication des dosages d'hormones thyroïdiennes devant des symptômes imprécis, ou à titre systématique, a modifié la présentation. Une étude récente a montré que le goitre n'est présent que dans 50 % des cas, et l'orbitopathie, deuxième pilier du diagnostic clinique, n'est évidente que dans 30 % des cas de maladie de Basedow au début.¹⁵ C'est donc, pour près de la moitié des cas, sur le contexte (âge, sexe), l'argument de fréquence et l'absence d'autre cause évidente qu'on évoque une maladie de Basedow. Quelques formes trompeuses doivent être rappelées : la prise de poids, due à la polyphagie qui surcompense le catabolisme accéléré de l'hyperthyroïdie (classique forme de la jeune fille) ; l'accélération brutale de la croissance chez un enfant ou un adolescent, parfois difficile à repérer à un âge où la labilité émotionnelle est habituelle ; la gynécomastie révélatrice, par augmentation de la *Sex Hormone Binding Globulin* circulante qui déséquilibre la balance estrogènes/androgènes libres, qui est également méconnue chez l'adolescent.

Signes extrathyroïdiens

Orbitopathie basedowienne

Le terme d'ophtalmopathie laisse place au terme d'orbitopathie. C'est, en effet, l'orbite et son contenu qui sont atteints,

et l'œil l'est assez peu lui-même, sauf dans les cas graves. Les muscles oculomoteurs, le tissu conjonctif et adipeux sont les cibles de la maladie auto-immune, et l'œil souffre de l'expansion et de l'inflammation du contenu orbitaire.

L'exophtalmie est la forme la plus évidente de l'orbitopathie (fig. 1), d'autres signes sont plus discrets comme la rétraction de la paupière supérieure (qui peut donner l'illusion d'une exophtalmie) ou l'asynergie oculo-palpébrale visible uniquement lors des mouvements de l'œil vers le bas, ainsi que ceux que le patient ne signale pas toujours, comme la sensation d'irritation conjonctivale, de corps étranger (sable dans les yeux), de larmolement ou de brûlure oculaire.

La diplopie, intermittente ou permanente, la gêne douloureuse à l'élévation du regard, sont à la fois des signes d'appel et des signes de gravité (v. encadré) qui doivent conduire à une consultation spécialisée en urgence.

L'orbitopathie est parfois la première manifestation de la maladie de Basedow,

faisant errer le diagnostic, en particulier lorsqu'elle est unilatérale ou très asymétrique.

Myxœdème pré tibial ou dermopathie basedowienne

Il s'agit de l'infiltration érythémateuse du derme, avec un épaississement volontiers inflammatoire avec dilatation des pores, prédominant mais non exclusivement dans la région antéro-inférieure de la jambe.¹⁶ Le faux œdème, qui s'étend en plaques, ne prend pas le godet. Il est parfois douloureux, disgracieux et gênant lorsqu'il devient circulaire et étendu. Il peut prendre un aspect nodulaire, en particulier à la périphérie dans la zone d'extension (fig. 2). La biopsie n'a pas d'intérêt et, lorsqu'elle est réalisée, elle expose au risque de majoration des lésions.

Acropachie

La déformation des extrémités des doigts, avec des ongles en verre de montre et une déformation de la pulpe des

Les maladies de Basedow secondaires

- Certaines thérapeutiques immunomodulatrices sont susceptibles de déclencher ou précipiter des maladies thyroïdiennes auto-immunes.
- On connaît les dysfonctions thyroïdiennes sous interféron alpha dans le traitement des hépatites virales chroniques. La plupart du temps, il s'agit d'une thyroïdite subaiguë indolore, parfois d'une authentique maladie de Basedow.
- On observe aussi l'apparition de maladie de Basedow lors du traitement de la sclérose en plaques par un anticorps monoclonal (alemtuzumab) ciblant l'antigène CD52 des lymphocytes T matures.
- Le traitement par ipilimumab (ciblant l'antigène CTL-4) du mélanome métastatique connu pour induire des hypophysites peut aussi induire une maladie de Basedow.
- La restauration immunitaire lors du traitement des infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut induire une maladie de Basedow.
- La maladie de Basedow après allogreffe de moelle osseuse ou cellules souches hématopoïétiques est considérée comme un transfert donneur-receveur de la maladie, mais le donneur est parfois indemne. Elle est aussi décrite après autogreffe de cellules souches et se rapproche du syndrome de restauration immunitaire observé au cours des traitements antiviraux contre le VIH.

L'orbitopathie basedowienne en 5 points

1. Apprécier l'activité de la maladie qui est une notion différente de la sévérité.
2. Connaître les indications à une consultation urgente :
 - baisse d'acuité visuelle ;
 - trouble de la vision des couleurs ;
 - douleurs rétro-oculaires ;
 - malocclusion palpébrale (risque d'ulcération cornéenne) ;
 - épisode de subluxation du globe oculaire (la paupière passe derrière l'œil).
3. Arrêt du tabagisme.
4. Importance des petits moyens.
5. Avoir un référent ophtalmologiste expert.

dernières phalanges, réalise un tableau similaire à l'hippocratisme digital, associée à des sensations de brûlure. L'atteinte peut concerner également le dos du pied.¹⁶ Cette manifestation est très rare, encore plus que la dermopathie basedowienne, elle-même loin derrière l'orbitopathie basedowienne.

Explorations paracliniques

Diagnostic biologique

Le diagnostic positif d'hyperthyroïdie étant fait (TSH effondrée), la sévérité de l'hyperthyroïdie ayant été appréciée par le dosage de T4 libre ou de T3 libre (pas les deux), quels sont les examens qui vont affirmer le diagnostic de maladie de Basedow ?

Lorsque l'examen clinique ne permet pas d'affirmer la maladie de Basedow, le seul dosage réellement contributif est celui des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH. Les classiques TRAK (*Thyrotropin Binding Inhibitory Immunoglobulin*) ont laissé place



FIGURE 1 Orbitopathies basedowiennes de sévérité variable.

aux TRAB (*Thyrotropin Receptor Antibody*) avec le clonage du récepteur humain de la TSH. Plusieurs trousseaux sont maintenant disponibles, fondées sur des technologies différentes. La sensibilité et la spécificité de ces dosages sont excellentes. La limitation théorique de leur signification due au fait qu'ils n'apprécient pas le caractère fonctionnel (stimulant ou non) des anticorps mesurés est sans impact clinique, car la corrélation entre TRAB et TSAb (anticorps mesurés par leur activité biologique) est très bonne.¹⁷

Les anticorps anti-thyroperoxydase ou anti-thyroglobuline sont assez souvent positifs également, mais non spécifiques, puisque présents également chez les patients ayant une thyroïdite de Hashimoto et donc non discriminants.

Faut-il réaliser des examens d'imagerie ?

Scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie et la courbe de fixation avec un captage homogène élevé au temps précoce et tardif (première intention aux États-Unis) ont peu d'impact sur le diagnostic lorsque la clinique et la positivité des anticorps anti-récepteurs de la TSH ont déjà affirmé le diagnostic.¹⁷ Elles nuancent ce diagnostic dans les formes frontalières avec les autres causes d'hyperthyroïdie : surcharge iodée qui altère l'histoire naturelle et la réponse au traitement d'une authentique maladie de Basedow, maladie de Basedow intriquée avec une thyroïdite de Hashimoto dont la réponse au traitement antithyroïdien est brutale et chaotique, alternant phases d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie.

Elle est indispensable lorsque l'on

palpe un ou des nodules pour asseoir le diagnostic de maladie de Basedow éventuellement associé à un nodule froid, à explorer comme tel, ou exceptionnellement pour démontrer l'association nodule toxique et maladie de Basedow.

Échographie thyroïdienne

Elle confirme la présence d'un goitre homogène ou attire l'attention, par une grande hétérogénéité du parenchyme, sur une possible forme intriquée entre maladie de Basedow et thyroïdite de Hashimoto. Elle vient également confirmer, le cas échéant, la présence d'un ou plusieurs nodules suspectés à la palpation.

Le Doppler couleur avec mesure des vitesses circulatoires dans les artères thyroïdiennes peut être intéressant pour le diagnostic différentiel,¹⁸ là encore à confronter à la facilité d'obtention d'un dosage d'anticorps anti-récepteurs de la TSH. Il est proposé également comme examen de surveillance et de prédiction de la rémission.¹⁹ Il nécessite cependant une réelle expertise, peu fréquente en pratique.

Traitement de la maladie de Basedow

Le traitement de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow a connu peu de progrès depuis l'arrivée des antithyroïdiens de synthèse. Il consiste essentiellement à freiner l'hormonosynthèse thyroïdienne par les antithyroïdiens que sont le carbimazole (Néo-Mercazole), précurseur de la molécule active, le méthimazole ou thiamazole (Thyrozol), le propylthiouracile (Propylex) et le benzylthiouracile (Basdene).

Quelles modalités thérapeutiques ?

Le taux de rechute de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow est de l'ordre de 30, 50, voire 85 % si l'on prolonge le suivi.^{20, 21} L'association d'un antithyroïdien à forte dose et de thyroxine²² ne diminue pas le taux de rechute²³ mais est réputée apporter une facilité de suivi et de maintien de l'euthyroïdie. Elle permet de diminuer le nombre d'examens biologiques et de visites chez le spécialiste. Quant à la stabilité de l'euthyroïdie, elle semble la même dans une étude observationnelle qui reflète « la vraie vie » et non plus les conditions rigoureuses mais artificielles des essais randomisés.²⁴ Le choix entre le schéma combiné (antithyroïdien + thyroxine) ou le schéma titration (antithyroïdien seul à dose décroissante jusqu'à la dose minimale maintenant l'euthyroïdie) repose sur les habitudes du prescripteur plus que sur une hypothétique supériorité. Quel que soit le schéma choisi, l'hypothyroïdie doit être évitée, car elle favorise l'apparition ou l'aggravation d'une orbitopathie.

La durée optimale du traitement, 6, 12, 24 mois, reste inconnue. Ce qui semble acquis, c'est qu'un traitement de 6 mois est insuffisant lors d'un traitement par antithyroïdien seul, et qu'un traitement de 18 mois diminue le risque de rechute à 2 ans.²⁵ En revanche, il n'y pas de différence entre un traitement combiné de 6 mois ou de 12 mois,²⁶ avec un recul d'un an. C'est-à-dire que l'on devrait pouvoir décider au bout de 6 mois de traitement combiné si une rechute à l'arrêt est probable ou non.²⁰

Les risques associés aux antithyroïdiens sont connus : agranulocytose (à rechercher devant toute fièvre ou angine), cytolysé hépatique (plus fréquente avec le propylthiouracile) [à rechercher en cas de nausée, prurit, ictère]. La supériorité d'une surveillance biologique systématique (hémogramme, transaminases) à une information précise du patient sur les risques du traitement et une vigilance du praticien n'est pas démontrée. La réalisation d'un hémogramme avant l'introduction du traitement est souhaitable ;

le dosage des transaminases hépatiques est plus discutable, car les anomalies peuvent être dues à l'hyperthyroïdie elle-même.

Quelle place pour le traitement radical rapide ?

Il est habituel de ne proposer un traitement radical qu'après rechute de traitement médical.²⁷ Cependant, compte tenu du faible taux de rechute après chirurgie (6 %) ou irathérapie (traitement par iode 131) [21 %] contre 40 % avec le traitement médical, de la perception des patients de leur état et de la rapidité d'amélioration,²⁸ il serait intéressant d'identifier des marqueurs prédictifs d'échec du traitement médical pour orienter rapidement le patient vers un traitement radical. Une pathologie associée (cardiopathie, insuffisance respiratoire chronique, maladie psychiatrique, maladie neuromusculaire...) est, comme l'âge avancé, une indication à un traitement radical de principe après retour en euthyroïdie.

Y a-t-il des facteurs prédictifs de rechute ?

Le marqueur le plus logique, le taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH, est globalement décevant. Un taux élevé

en fin de traitement prédit la rechute ou, plus exactement, indique la persistance d'une maladie active masquée par l'euthyroïdie, car la rechute est très rapide, voire immédiate. Un taux bas ne prédit rien.^{17, 21, 29} Le meilleur facteur prédictif de rechute, donc d'échec du traitement médical, est le volume du goitre.³⁰

Prise en charge de l'orbitopathie

Avant la discussion du traitement de l'orbitopathie basedowienne, une évaluation soigneuse³¹ doit préciser la sévérité de la maladie, son caractère actif ou séquellaire et la gêne ressentie par le patient. Cette évaluation ne requiert que rarement la réalisation d'examens complémentaires. Elle se fonde sur un interrogatoire et un examen clinique précis, par un ophtalmologiste rompu à cette pathologie, travaillant en concertation, et idéalement en consultation commune avec l'endocrinologue. L'imagerie par résonance magnétique orbitaire, qui permet de préciser le volume des muscles oculaires et leur caractère inflammatoire ou non, l'existence ou non d'une compression du nerf optique à l'apex orbitaire, est parfois utile mais elle vient souvent uniquement confirmer les données de l'examen clinique.

La prise en charge (v. encadré) doit



FIGURE 2 Myxœdème pré tibial.

comporter l'arrêt, primordial, du tabac qui aggrave et pérennise l'orbitopathie. Le rôle du médecin généraliste, en lien avec le tabacologue, est crucial pour obtenir le sevrage. Le maintien d'une euthyroïdie est essentiel.³²

Pour les orbitopathies minimales à modérées, les petits moyens (larmes artificielles, tête surélevée pendant le sommeil, occlusion des paupières) sont le plus souvent suffisants. Pour les formes plus actives et ou plus sévères, la corticothérapie générale est nécessaire, et la voie intraveineuse séquentielle (un bolus hebdomadaire pendant 12 semaines) semble mieux tolérée que la forme orale.^{33, 34} Elle devient inévitable et urgente quand il existe une baisse rapide de l'acuité visuelle par compression du nerf optique; elle comporte alors, en raison des fortes doses utilisées, des effets secondaires parfois sévères.³⁵ Le traitement radical de l'hyperthyroïdie par irathérapie, beaucoup plus rarement par chirurgie, expose à une aggravation transitoire de l'orbitopathie. On peut prescrire une corticothérapie préventive au décours immédiat de l'administration d'iode 131, uniquement en cas d'exacerbation, inhabituelle au décours d'une thyroïdectomie.³⁶

En pratique

- Le schéma de traitement antithyroïdien (combiné ou titration) le plus efficace est celui auquel le prescripteur est habitué.
- Le sevrage tabagique doit être obtenu, particulièrement en cas d'orbitopathie.
- La corticothérapie par voie intraveineuse est plus efficace que la corticothérapie orale dans les orbitopathies actives. Une maladie de Basedow chez une femme enceinte doit être prise en charge par une équipe pluridisciplinaire.

La place de la radiothérapie orbitaire,³⁷ de la chirurgie de décompression orbitaire en urgence, ou différée, de la chirurgie réparatrice orbitaire et des muscles oculomoteurs, de la chirurgie palpébrale au stade séquellaire,³⁸ est discutée au cas par cas, avec parfois une succession d'approches différentes, échelonnées sur 1 à 2 ans. L'essentiel de cette prise en charge est la multidisciplinarité qui, par un apprentissage mutuel et réciproque des différents spécialistes, aboutit à une expertise d'équipe, préférable à une prise en charge éclatée entre spécialistes.

Quelle prise en charge de la maladie de Basedow avant et pendant une grossesse ?

Diagnostiquer une maladie de Basedow pendant une grossesse est assez rare. Le praticien est plus souvent confronté à un souhait de grossesse chez une patiente en cours de traitement ou antérieurement traitée pour une maladie de Basedow.

Le risque est triple : l'hyperthyroïdie maternelle non contrôlée (rare mais catastrophique), l'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale, et le risque d'hypothyroïdie fœtale iatrogène.^{29, 39-42} Outre « l'urgence » du souhait de grossesse, il faut donc tenir compte de la dose d'antithyroïdien nécessaire au maintien de l'euthyroïdie maternelle et du titre d'anticorps anti-récepteurs de la TSH. En effet, les anticorps comme les antithyroïdiens traversent le placenta.

La surveillance échographique fœtale, effectuée par un échographiste expert, et la surveillance clinico-biologique permettent d'adapter le traitement pour éviter l'hyperthyroïdie maternelle et l'hypothyroïdie fœtale.^{39, 40}

Le risque d'hyperthyroïdie fœtale est théoriquement facilement apprécié par le taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH. En l'absence de TRAB, le risque est quasi nul, en présence de TRAB à taux élevé, le risque est quasi certain. En réalité, les valeurs seuils en deçà et au-delà desquelles il n'y aurait respectivement aucun risque fœtal ou un risque élevé sont encore incertaines.⁴³ On doit

donc, lorsque la recherche d'anticorps reste positive pendant la grossesse, s'aider de la surveillance échographique experte à la recherche de signes d'hyperthyroïdie fœtale (retard de croissance, avance de maturation osseuse, tachycardie [peu sensible] et d'un goitre.^{39, 40}

Les antithyroïdiens sont-ils tératogènes ?

De rares malformations ont été rapportées chez des enfants exposés *in utero* au carbimazole et au méthimazole : elles vont d'une agénésie focale et limitée du scalp (*cutis aplasia*) à des imperforations des choanes, fistules trachéo-œsophagiennes, atrésies œsophagiennes... Il est préconisé, pour cette raison, d'utiliser le propylthiouracile pendant la phase d'organogenèse, soit jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée environ. Cela suppose que la grossesse soit programmée. La découverte d'une grossesse chez une femme traitée par carbimazole ou méthimazole n'est cependant pas synonyme de malformation fœtale, et on peut la plupart du temps rassurer les parents quant au risque de malformation grave après une échographie soigneuse.

L'utilisation du propylthiouracile a été par ailleurs associée à un risque d'hépatite grave. On préconise donc une surveillance des transaminases pendant la grossesse, situation favorisant déjà l'apparition d'anomalies enzymatiques hépatiques.

Enfin, le schéma combiné (antithyroïdien + thyroxine) ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, ou qui souhaite une grossesse, car il expose au maintien d'une dose trop élevée d'antithyroïdien, masquée par l'euthyroïdie de la mère, et au risque d'hypothyroïdie fœtale.

Est-il possible d'allaiter en maintenant un traitement antithyroïdien ?

En fonction de la dose nécessaire au maintien de l'euthyroïdie chez la mère, il est possible d'utiliser le propylthiouracile ou le carbimazole/méthimazole.⁴⁴ Cependant, la maladie de Basedow connaît souvent une réactivation explosive en

post-partum, amenant à une nécessaire augmentation rapide de la posologie d'antithyroïdien et des réévaluations successives des possibilités d'allaitement.

Perspectives

Les enjeux de la prise en charge future de la maladie de Basedow sont de plusieurs ordres, avec une meilleure compréhension des mécanismes et de la prédisposition. Cette tâche, abordée de longue date, se complexifie à mesure des progrès de la génétique, qui apportent régulièrement son lot de nouveaux locus prédisposants et transforme un peu plus cette maladie en maladie multifactorielle.

Le traitement médical personnalisé ?

C'est du côté de la recherche clinique que les progrès semblent les plus proches. Les études randomisées n'ont pu définir de facteurs prédictifs forts de rechute ou rémission, mais les études observationnelles avec leurs biais probables permettront peut-être de définir des sous-groupes de pronostics différents. Ainsi le taux de rémission avec traitement médical est plus important qu'attendu dans une étude récente.³⁰ Un des biais possibles est une exclusion des patients empiriquement considérés comme à faible probabilité de rémission.

On voit ainsi se dessiner en creux la population sur laquelle se concentrer pour de prochains essais : petit goitre ou pas de goitre, non fumeur, capacité à observer un traitement prolongé...

L'orbitopathie

Le traitement de l'orbitopathie basedowienne reste imparfait pour ne pas dire décevant³² et la corticothérapie, même par voie veineuse, n'évite pas toujours une chirurgie de réparation. Les essais de traitement par le rituximab dans l'orbitopathie basedowienne ont eu des résultats parfois spectaculaires.⁴⁵ On attend les résultats imminents de deux essais contrôlés randomisés en cours. Enfin, une supplémentation en sélénium a montré dans un essai contrôlé randomisé contre placebo, une efficacité sur un score composite de l'atteinte orbitaire.⁴⁶ Mais quelle est la place d'un tel traitement : préventif ?, au stade précoce de l'orbitopathie ?, en association à la corticothérapie dans les formes plus sévères ? Sa mise en œuvre n'est pas aisée, faute d'une spécialité disponible dans le dosage approprié et faute de remboursement. La prescription des différentes thérapeutiques – petits moyens, corticothérapie, immunomodulateurs modernes, oligo-éléments, chirurgie, radiothérapie –, leurs chronologie et

dosage doivent reposer sur une évaluation clinique standardisée encore trop peu réalisée. C'est de la clinique, aidée de quelques molécules, que viendront peut-être les progrès les plus rapides.

Vers une extinction de la maladie auto-immune ?

Si la pathogénie de la maladie de Basedow, en amont des mécanismes générant l'hyperthyroïdie, reste obscure, le rôle central de certains antigènes thyroïdiens paraît acquis.

De nouvelles thérapeutiques permettront peut-être de rendre la cellule thyroïdienne invisible au système immunitaire en diminuant l'expression de ces antigènes. Cette régulation négative de l'expression de certains antigènes (thyroperoxydase, thyroglobuline, récepteur de la TSH) a déjà été montrée avec des molécules antagonistes du récepteur de la TSH^{47, 48} comme avec certains anticorps monoclonaux.^{27, 49} Cela suffirait-il à accélérer l'extinction du processus auto-immun et, en particulier, à prévenir ou limiter l'évolution de l'orbitopathie basedowienne ? •

C. Briet, F. Illouz et P. Rodien déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Maladie de Basedow

Les déterminants génétiques et environnementaux qui induisent la maladie de Basedow sont encore mal connus, en particulier les mécanismes d'apparition des anticorps dirigés contre le récepteur de la thyroestimuline, éléments clés de la maladie et du diagnostic. Le traitement de la maladie de Basedow repose toujours sur l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse, et aucun schéma thérapeutique n'a fait la preuve de sa supériorité. Le traitement radical, souvent réservé aux rechutes ou aux patients ayant des comorbidités, mériterait d'être envisagé plus précocement, pour peu que l'on dispose de marqueurs prédictifs de rechute. Le traitement de l'orbitopathie basedowienne repose sur une analyse clinique soignée de sa sévérité et de son caractère actif ou non. La corticothérapie séquentielle par voie veineuse apparaît comme un traitement de référence dans les formes actives, mais de nouvelles thérapeutiques sont en cours d'évaluation. La prise en charge d'une maladie de Basedow chez une femme enceinte doit être multidisciplinaire, organisée entre spécialistes experts, notamment pour l'échographie fœtale. La tératogénicité suspectée du carbimazole et du méthimazole fait préférer le propylthiouracile en début de grossesse.

SUMMARY Graves' disease

Genetic and environmental determinants inducing Graves' disease are still poorly defined, especially those leading to the appearance of TSH receptor antibodies, which are both the hallmark of the disease and the keystone of its diagnosis. The treatment of Graves' disease is based on the use of antithyroid drugs and no therapeutic protocol has proven superior to the other. Surgical or radiometabolic treatments, largely restricted to relapses and to patients with comorbidities could be considered earlier provided we had reliable predictive markers for relapse. The treatment of Graves' orbitopathy relies first on a rigorous analysis of severity and activity of the disease. Intravenous steroids appear as a reference treatment in active forms. Evaluation of new therapeutics is in process. Graves' disease during pregnancy requires a multidisciplinary approach and an expert ultrasound evaluation of the fetus. Because of a suspected teratogenicity of carbimazole and methimazole, propylthiouracil is the preferred drug used during early pregnancy.

RÉFÉRENCES

1. Effraïmidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R251-2.
2. Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedus L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5949-53.
3. Galofre J C. Microchimerism in graves' disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:724382.
4. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA* 2014;311:1563-5.
5. Brix TH, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:457-64.
6. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid* 1998;8:727-34.
7. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol* 2014;9:147-56.
8. Chu X, Shen M, Xie F, et al. An X chromosome-wide association analysis identifies variants in GPR174 as a risk factor for Graves' disease. *J Med Genet* 2013;50:479-85.
9. Szymanski K, Miskiewicz P, Pirko K, et al. rs3827440, a nonsynonymous single nucleotide polymorphism within GPR174 gene in X chromosome, is associated with Graves' disease in Polish Caucasian population. *Tissue Antigens* 2014;83:41-4.
10. Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG, et al. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:15-9.
11. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:145-51.
12. Adams DD, Purves HD. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch* 1956;34:11-2.
13. Weetman AP. Graves' disease following immune reconstitution or immunomodulatory treatment: should we manage it any differently? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:629-32.
14. Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M, Esser J, Ludgate M. Current insights into the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res* 2009;41:456-64.
15. Laurberg P, Nygaard B, Andersen S, et al. Association between TSH-receptor autoimmunity, hyperthyroidism, goitre, and orbitopathy in 208 patients included in the remission induction and sustenance in Graves' disease study. *J Thyroid Res* 2014;2014:165487.
16. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:553-65.
17. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2247-55.
18. Hiraiwa T, Tsujimoto N, Tanimoto K, Terasaki J, Amino N, Hanafusa T. Use of color Doppler ultrasonography to measure thyroid blood flow and differentiate graves' disease from painless thyroiditis. *Eur Thyroid J* 2013;2:120-6.
19. Saleh A, Cohnen M, Furst G, Modder U, Feldkamp J. Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves' disease: value of color Doppler sonography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:510-3.
20. Weetman AP. Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:2-3.
21. Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:273-80.
22. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-53.
23. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:814-8.
24. Vaidya B, Wright A, Shuttleworth J, et al. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: a retrospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; in press. doi:10.1111/cen.12478.
25. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:675-9.
26. Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *Q J Med* 1994;87:337-41.
27. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:724-34.
28. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine - a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2986-93.
29. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
30. Mohlin E, Filipsson Nystrom H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol* 2014;170:419-27.
31. Wiersinga W M, Perros P, Kahaly G J, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006;155:387-9.
32. Bartalena L. Graves' Orbitopathy: Imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J* 2013;2:259-69.
33. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-40.
34. Bartalena L, Krassas G E, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4454-63.
35. Marcocci C, Watt T, Altea M A, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 2012;166:247-53.
36. Hegedus L, Bonnema SJ, Smith TJ, Brix TH. Treating the thyroid in the presence of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:313-24.
37. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3857-65.
38. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:339-58.
39. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093-8.
40. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006;65:235-42.
41. Rodien P, Coutant R, Vasseur C, Bourdelot A, Laboureaux S, Rohmer V. Dysfonction thyroïdienne et grossesse. *Rev Prat* 2005;55:174-9.
42. Rodien P, Jordan N, Lefevre A, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update* 2004;10:95-105.
43. Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:1-8.
44. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2354-9.
45. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4291-9.
46. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1920-31.
47. Neumann S, Huang W, Eliseeva E, Titus S, Thomas CJ, Gershengorn MC. A small molecule inverse agonist for the human thyroid-stimulating hormone receptor. *Endocrinology* 2010;151:3454-9.
48. Neumann S, Nir E A, Eliseeva E, et al. A selective TSH receptor antagonist inhibits stimulation of thyroid function in female mice. *Endocrinology* 2014;155:310-4.
49. Bahn RS. Emerging pharmacotherapy for treatment of Graves' disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:605-7.

FRÉQUENTES ET LE PLUS SOUVENT BÉNIGNES, ELLES IMPOSENT UNE SURVEILLANCE ANNUELLE DE LA VALEUR DE LA TSH

Thyroïdites auto-immunes

Catherine Cardot-Bauters, Jean-Louis Wémeau

Clinique endocrinologique Marc-Linquette, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 59037 Lille, France
c-cardot-bauters@chru-lille.fr

Voici à peine plus de 100 ans que Hakaru Hashimoto a décrit quatre cas de goitre, histologiquement siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire massif. La nature auto-immune de l'affection n'a été reconnue qu'au-delà des années 1940.

Cette situation constitue l'expression la plus emblématique des thyroïdites auto-immunes ou lymphocytaires. Celles-ci regroupent diverses entités : la thyroïdite de Hashimoto (ce terme est à réserver aux formes hypertrophiques de la maladie, du fait de leurs spécificités évolutives et pronostiques), la thyroïdite lymphocytaire chronique de l'adolescent, la thyroïdite atrophique, la thyroïdite silencieuse ou indolore et la thyroïdite du post-partum, la thyroïdite auto-immune asymptomatique, certaines causes de thyroïdites iatrogéniques.

Toutes ces thyroïdites ont en commun un terrain familial, une prédisposition génétique (*CTLA4*, *HLADR3*, *HLADR4*, *HLADR5*, *HLAB8*),^{1,2} des facteurs favorisants environnementaux, la possibilité d'associations à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organe (particulièrement dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes), et sont caractérisées par la présence d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes thyroïdiens, et en particulier d'anticorps anti-thyroperoxydase (TPO).³

Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto (*struma lymphomatosa*, décrite par Hashimoto en 1912) survient le plus souvent chez la

femme (sex-ratio 6/1), entre 30 et 60 ans. Elle est caractérisée par la présence d'un goitre lié à un infiltrat lymphoplasmocytaire abondant responsable de la production d'anticorps antithyroïdiens.⁴⁻⁶

Le goitre est caractéristique de la maladie : habituellement de volume moyen, homogène ou modérément bosselé, indolore, très ferme (« goitre de suif »), non vasculaire, non compressif. Il existe rarement de petites adénopathies jugulo-carotidiennes. Au stade initial, la fonction thyroïdienne est le plus souvent préservée, et la normalité de la thyrostimuline (TSH) suffit à confirmer l'euthyroïdie. Dans 15 % des cas, il existe d'emblée une hypothyroïdie subclinique marquée par une élévation modérée de la TSH. Plus rarement encore, chez moins de 5 % des patients, on peut observer une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes : soit phase thyrotoxique initiale liée à la dilacération de la structure vésiculaire, spontanément régressive, soit hyperthyroïdie prolongée liée à la coïncidence d'anticorps thyroestimulants, avec parfois des signes oculaires basedowiens ; ces situations sont parfois

désignées sous le nom d'hyperthyroïdite ou de « hashitoxicose ». Il peut exister un syndrome inflammatoire biologique d'intensité modérée.

Les anticorps anti-TPO sont presque toujours présents à des valeurs très élevées* caractéristiques de la maladie. La présence des anticorps anti-thyroglobuline (Tg) est moins constante et moins franche, et leur détection n'est opportune qu'en l'absence d'anticorps anti-TPO. On peut rarement mettre en évidence des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH (stimulants ou bloquants).

La scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m n'est pas indispensable au diagnostic : lorsqu'elle est réalisée, elle révèle une fixation hétérogène, « en damier ».

L'échographie révèle une thyroïde hypertrophiée dans son ensemble, discrètement hypervasculaire, globalement hétérogène, avec des plages hypoéchogènes plus ou moins bien limitées, parfois des zones hypertrophiées pseudonodulaires (*v. figure*).

Au fil des années, l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie patente et l'atrophie

* Il n'y a pas de grille d'interprétation des dosages des anticorps anti-TPO, car :

- ces anticorps sont de nature extrêmement hétérogène ;
- tous les dosages ne sont pas standardisés (les résultats doivent alors être rendus en UI/mL) ; certains fournisseurs ont leur propre calibrant interne et donnent alors des résultats en U/mL ;
- il existe plusieurs types de dosages (compétitifs ou immunométriques).

Il n'y a donc pas de valeur seuil pour les thyroïdites de Hashimoto, car les coefficients de variation d'une trousse à l'autre sont importants. En termes de concordance des variations, ils sont cohérents, mais il ne faut pas comparer les valeurs entre trouses.

On rencontre plus de valeurs discrètement élevées avec les dosages compétitifs qu'avec les dosages immunométriques ; il peut s'agir soit de faux positifs, soit d'une auto-immunité débutante.

Il existe une augmentation de la prévalence des anticorps anti-TPO avec l'âge et dans les deux sexes, démontrée par plusieurs études de population ; en revanche, il ne semble pas que les taux de ces anticorps soient plus élevés dans la population âgée par rapport à la population jeune.

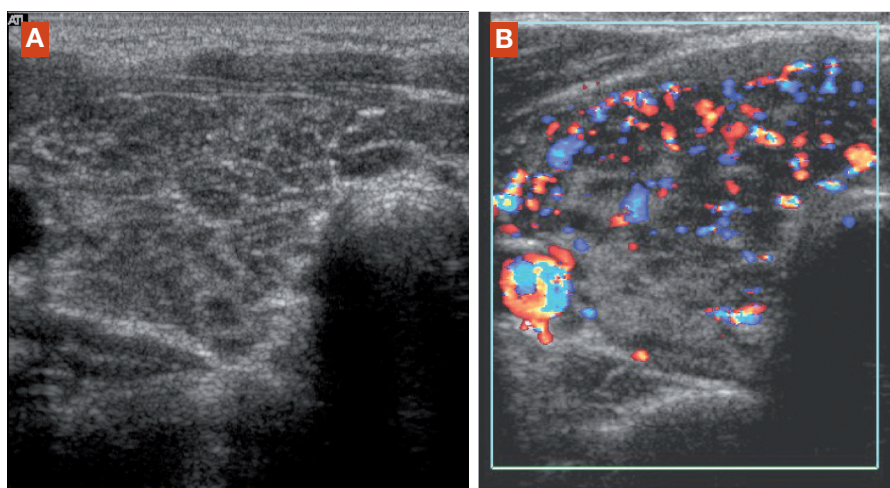


FIGURE Thyroïdite de Hashimoto. A. Hypertrophie hypéchogène diffuse du parenchyme thyroïdien. B. Écho-Doppler : hypervascularisation diffuse modérée.

progressive de la glande. Cependant, la coïncidence d'un cancer papillaire de la thyroïde (3 à 4 % des cas) ou l'apparition d'un lymphome thyroïdien (1 % des cas) est rare mais possible, justifiant la surveillance morphologique spécialisée tant que persiste l'hypertrophie thyroïdienne.

Le traitement repose sur l'administration d'hormone thyroïdienne, à dose substitutive, soit en moyenne 1,6 µg/kg/j de lévothyroxine, en respectant les précautions habituelles : prise de la médication tous les jours dans les mêmes conditions, et à distance des éventuelles autres thérapeutiques susceptibles de diminuer l'absorption intestinale de l'hormone thyroïdienne (sels de fer ou de magnésium, inhibiteurs de la pompe à protons). Introduit précocement, au stade d'hypothyroïdie subclinique, ce traitement contribue à la régression du volume du goitre. En revanche, les anticorps, témoins de l'atteinte auto-immune, persistent et ne constituent aucunement un marqueur de surveillance. Chez la femme jeune, il faut garder à l'esprit l'augmentation rapide des besoins en hormones thyroïdiennes dès le début de la grossesse : idéalement, il faut s'assurer que la patiente est euthyroïdienne avant la conception, et majorer d'emblée de 30 à 50 % la posologie du traitement dès le diagnostic de gros-

sesse. Les goitres liés à la thyroïdite de Hashimoto justifient rarement un geste chirurgical, sauf en cas de cancer associé ; les risques récurrentiels et d'hypoparathyroïdie sont alors majorés.

Thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescent

Cette variante de la thyroïdite de Hashimoto⁷ se manifeste, vers l'âge de 10 à 15 ans, par un goitre diffus et ferme et la présence d'anticorps anti-TPO. En échographie, la glande est typiquement hypéchogène et hétérogène. L'euthyroïdie est généralement respectée, et une hypothyroïdie initiale n'est pas nécessairement définitive. Le traitement par hormone thyroïdienne peut permettre la régression du volume du goitre et atténuer les stigmates d'auto-immunité si la TSH est accrue.

Thyroïdite atrophique

Première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte, elle survient électivement chez la femme après la ménopause, ou à distance des accouchements, mais n'épargne pas l'homme et l'enfant. Elle peut constituer l'évolution ultime d'une thyroïdite de Hashimoto passée inaperçue. L'hypothyroïdie peut être de degré variable, et les anticorps anti-TPO sont présents, même si leur titre tend à

diminuer parallèlement à la réduction de la masse parenchymateuse. L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est indiquée à vie. Les modalités de prescription et de surveillance sont les mêmes que pour la thyroïdite de Hashimoto.⁸

Thyroïdite silencieuse ou indolore

Elle évolue classiquement en plusieurs phases : thyrotoxicose, hypothyroïdie, puis retour à l'euthyroïdie. La thyroïdite du post-partum en est un exemple caractéristique (v. p. 840). En dehors du post-partum, on ne trouve pas toujours de facteur déclenchant. La phase initiale de thyrotoxicose est habituellement peu intense, fugace, et peut passer inaperçue. Elle est liée à une lyse des thyrocytes, ce qui explique que lorsqu'elle est réalisée la scintigraphie thyroïdienne soit « blanche » du fait de l'absence de captage de l'iode. Il existe souvent un petit goitre homogène ferme et hypéchogène. La présence d'anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg atteste de l'origine auto-immune de la pathologie. La phase d'hypothyroïdie peut être plus ou moins symptomatique et prolongée. Une hormonothérapie thyroïdienne transitoire peut s'avérer nécessaire.

Thyroïdite auto-immune asymptomatique

Elle atteint jusqu'à 10 à 20 % de la population adulte féminine, et 3 à 5 % des hommes. Dans ces circonstances, il n'y a pas de goitre, pas de dysfonction thyroïdienne. La thyroïdite auto-immune asymptomatique est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens (anti-TPO) et un aspect hypéchogène et hétérogène du parenchyme thyroïdien en échographie. Le diagnostic est souvent fortuit, dans un contexte familial de maladies thyroïdiennes auto-immunes. L'évolution vers l'hypothyroïdie est possible (5 % par an) et justifie une surveillance annuelle de la TSH. Les sujets atteints de thyroïdite auto-immune asymptomatique sont particulièrement exposés au risque de survenue d'une thyroïdite silencieuse du post-partum

ou d'une hypothyroïdie iatrogène, notamment induite par l'iode.

Thyropathies iatrogéniques

Certaines formes de thyropathies iatrogéniques s'apparentent aux thyroïdites auto-immunes. Il s'agit essentiellement des dysfonctions thyroïdiennes induites par les traitements par interférons alpha et bêta (IFN- α et β).^{9,10}

Traitement par interféron alpha

Des dysfonctions thyroïdiennes sont observées chez environ 10 à 15 % des patients soumis à un traitement par IFN- α , essentiellement dans les hépatites chroniques actives. Le risque est plus important chez la femme, en cas d'antécédent familial ou personnel de thyropathie, ou si préexistent des anticorps antithyroïdiens. Elles peuvent survenir durant le traitement ou après l'interruption du traitement par interféron.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un mécanisme auto-immun, consécutif à l'exacerbation d'une thyropathie auto-immune latente ou à l'induction d'une réaction auto-immune liée aux propriétés immunomodulatrices de l'IFN- α . L'IFN- α pourrait agir indirectement par

induction de l'augmentation de la concentration d'autres cytokines douées d'activité immunomodulatrice (IFN gamma, *tumor necrosis factor* [TNF] alpha) ou directement par induction de l'expression des antigènes HLA de classe I à la surface des thyrocytes, facilitant ainsi l'action des lymphocytes T cytotoxiques. Un effet toxique de l'IFNalpha sur la thyroïde est également évoqué, soit direct, soit indirect par l'intermédiaire de l'interleukine 6: inhibition de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Différents tableaux cliniques sont décrits:

- hypothyroïdie avec anticorps anti-TPO ou plus rarement anticorps bloquant le récepteur de la TSH, d'intensité variable, justifiant parfois une hormonothérapie substitutive; le plus souvent, l'hypothyroïdie est régressive à l'arrêt de l'IFN- α , plus rarement définitive;
- hyperthyroïdie, soit liée à une maladie de Basedow, soit le plus souvent par thyroïdite destructrice, ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique.

La prescription d'un traitement par IFN- α justifie la recherche d'antécédents familiaux ou personnels de thyropathie,

la palpation cervicale, le dosage du taux de TSH et des anticorps anti-TPO. La détection d'anomalies thyroïdiennes mineures n'est pas une contre-indication formelle au traitement par IFN- α , sous réserve d'une surveillance clinique et biologique accrue.

Sous traitement, la surveillance repose sur la clinique et le dosage du taux de TSH tous les 3 mois durant le traitement, 6 mois et 1 an après l'interruption du traitement.

L'apparition d'une dysfonction thyroïdienne en cours de traitement impose d'en préciser le mécanisme et d'évaluer les bénéfices et les risques pour le patient de la poursuite de l'IFN- α .

Traitement par interféron bêta

Depuis quelques années, l'IFN- β recombinant est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques. Chez ces patients, on décrit l'apparition d'anticorps antithyroïdiens et la survenue de dysfonctions thyroïdiennes auto-immunes le plus souvent infracliniques et d'évolution spontanément favorable. Quelques cas de dysfonctions thyroïdiennes non auto-immunes ont également été décrits.

Conclusion

Les thyroïdites auto-immunes sont des affections fréquentes et bénignes, atteignant préférentiellement la femme, à tout âge de la vie. Leur survenue est conditionnée par des facteurs génétiques et environnementaux. Les présentations cliniques sont variables, et il importe d'en définir le type nosologique afin de proposer une prise en charge thérapeutique et une surveillance adaptées. •

En pratique

- Mesurer les anticorps anti-TPO lorsqu'on pense à une thyroïdite auto-immune, et les anticorps anti-Tg seulement en cas de négativité des anticorps anti-TPO.
- La thyroïdite de Hashimoto est un terme réservé aux formes hypertrophiques des thyroïdites auto-immunes.
- La thyroïdite de Hashimoto peut s'associer à un cancer thyroïdien, et se compliquer d'un lymphome.
- Il faut surveiller annuellement le taux de TSH en cas de thyroïdite auto-immune.
- Dans le cas particulier de la grossesse, il faut contrôler le taux de TSH avant la conception, au premier trimestre de la grossesse et dans le post-partum.
- L'auto-immunité antithyroïdienne est d'abord dépendante de facteurs génétiques, aussi favorisée par le sexe féminin, enfin liée à l'environnement.
- Des médicaments comme les cytokines contribuent à l'auto-immunité antithyroïdienne et aux dysfonctions thyroïdiennes.

C. Cardot-Bauters déclare avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis et Ipsen.

J.-L. Wémeau déclare avoir participé à des essais cliniques pour Novartis, Genévrier et Roche; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis, HAC Pharma, Pfizer et Sandoz.

RÉSUMÉ Thyroïdites auto-immunes

Les thyroïdites auto-immunes sont des affections bénignes et fréquentes, touchant préférentiellement la femme, à tout âge de la vie. Elles peuvent survenir isolément ou s'intégrer dans le cadre d'une prédisposition familiale aux maladies thyroïdiennes auto-immunes ou aux polyendocrinopathies auto-immunes. Le tableau clinique est variable : goitre ou atrophie thyroïdienne, euthyroïdie ou hypothyroïdie transitoire ou définitive, plus rarement épisode thyrotoxique transitoire. Elles sont caractérisées par la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase et d'un infiltrat lymphoplasmocytaire du parenchyme thyroïdien. Il importe d'en préciser le type nosologique et de distinguer les formes dans lesquelles la dysfonction thyroïdienne est transitoire et ne nécessite qu'une simple surveillance, de celles où l'hypothyroïdie est permanente et justifie l'instauration d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. La surveillance clinique et éventuellement échographique de la thyroïde est justifiée en cas de goitre.

SUMMARY Autoimmune thyroiditis

Autoimmune thyroiditis are common and benign disorders, affecting preferentially women, at any age of life. They may occur singly or integrated as a part of familial predisposition to autoimmune thyroid disease or autoimmune polyendocrinopathies. Clinical presentation is variable: goiter or thyroid atrophy, euthyroid or temporary or permanent hypothyroidism, rarely transient thyrotoxicosis. Common features are the presence of antithyroperoxydase antibodies and lymphoplasmocytic infiltrate of the thyroid parenchyma. It is important to distinguish the cases in which thyroid dysfunction is transient and requires only monitoring and those in which hypothyroidism is permanent and justifies thyroid hormone replacement. In the forms with goiter, clinical and ultrasonic control of the thyroid is justified.

RÉFÉRENCES

1. Badenhop K, Schwartz P, Walfish G, Drummond V, Usadel H, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease : molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1131-7.
2. Vaidya B, Kendall-Taylor P. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5385-97.
3. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med* 2012;41:e611-625.
4. Decoulx M, Cardot-Bauters C. Les thyroïdites lymphocytaires. In *La Thyroïde*. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL. Paris : Elsevier/Masson (2^e éd) 2001:374-87.
5. Pearce EL, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
6. Duron F, Dubosclard F, Ballot E, Johanet C. Thyroïdites. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris)*, 2004, 10-008-A-40.
7. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:45-9.
8. Bastenie PA, Neve P, Bonnyns M, Vanhaelst L, Chailly P. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. A condition of latent hypothyroidism. *Lancet* 1967;1:915-9.
9. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clin Endocrinol* 1996;44:635-42.
10. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;162:74-83.

Polyendocrinopathies auto-immunes de type 2

Jean-Louis Wémeau*

* Clinique endocrinologique Marc-Linquette, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 59037 Lille, France.
jean-louis.wemeau@chru-lille.fr

Ordinairement isolées et considérées comme spécifiques d'organe, les endocrinopathies auto-immunes se développant chez un même individu constituent les polyendocrinopathies auto-immunes.¹

Polyendocrinopathie auto-immune de type 1

Le type 1, à début pédiatrique et typiquement responsable de la triade de Whitaker (candidose, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale), est une situation très rare et grave. De transmission

autosomique récessive, il est lié à une anomalie du gène *AIRE* qui, au niveau thymique notamment, contrôle la tolérance vis-à-vis des lymphocytes autoréactifs.

Polyendocrinopathie auto-immune de type 2^{2,3}

La polyendocrinopathie auto-immune de type 2 est beaucoup plus commune, affectant environ 150 individus sur 100 000. Elle prédomine largement dans le sexe féminin (3/1), se révèle principalement par une atteinte thyroïdienne, un diabète sucré insulino-prive, parfois la maladie d'Addison, une insuffisance ovarienne prématurée.

Le risque de transmission est complexe et multifactoriel. Il implique une liaison avec le système majeur d'histocompatibilité (HLA) codé par des gènes portés par le chromosome 6. Une liaison forte avec certains haplotypes a été observée, notamment DR3, DR4, DRB1-0302, DQB1-0201, tandis qu'HLA DR2 apparaît protecteur. D'autres gènes interviennent, comme *CTL-4*, *MIC-A* et *PTPN 22*. Les déterminations génétiques sont réservées aux enquêtes épidémiologiques et pathogéniques, et n'ont pas d'indication pratique pour la gestion des formes familiales. La pénétrance est incomplète, la concordance chez les jumeaux est médiocre, ce qui suggère l'intervention de facteurs d'environnement : infections bactériennes et virales, grossesse, introduction de cytokines... Un déséquilibre entre les sous-populations

effectrices et régulatrices des T lymphocytes constitue un déterminant important de la survenue des polyendocrinopathies auto-immunes de type 2. Les atteintes débutent en général à l'âge adulte, se complètent progressivement au cours des 3^e et 4^e décennies. La survenue chez l'enfant ou au-delà de la soixantaine est possible mais rare. Les altérations cellulaires précèdent l'apparition des auto-anticorps circulants, eux-mêmes potentiellement prédictifs des manifestations cliniques (v. tableau).

Manifestations cliniques

Thyropathies auto-immunes et diabète sucré sont présents dans la moitié à trois quarts des cas. La maladie d'Addison s'observe chez 20 % des patients. Les autres manifestations endocriniennes sont plus rares : insuffisance ovarienne prématurée responsable d'infertilité ou de ménopause précoce, et hypopituitarisme antérieur. L'hypoparathyroïdie est très inhabituelle, et sa survenue, comme celle de candidoses, doit faire douter du diagnostic de polyendocrinopathies auto-immunes de type 2. Des atteintes non endocriniennes sont habituelles : vitiligo, alopecie, myasthénie, maladie cœliaque (notamment en association avec le diabète sucré), maladie de Biermer précocement dépistée par l'hypergastrinémie, anémie hémolytique auto-immune... Les associations les plus traditionnelles sont celles de l'insuffisance surrénale et de l'hypothyroïdie (syndrome de Schmidt, ou syndrome de Carpenter lorsque coïncide aussi le diabète sucré), du diabète insulino-prive et de la maladie cœliaque. Le risque d'insuffisance ovarienne conduit à suggérer aux femmes exposées de ne pas trop retarder l'âge des grossesses, dès que le projet en apparaît raisonnable. Certaines coïncidences s'avèrent de prise en charge

TABEAU

Atteintes de la polyendocrinopathie auto-immune de type 2

	Prévalence	Marqueur immunologique
Thyropathies auto-immunes	66 %	ac anti-TPO
Diabète sucré	61 %	ac anti-GAD, IA2
Maladie d'Addison	19 %	ac anti-21-hydroxylase
Insuffisance gonadique	5 %	ac anti-17-hydroxylase
Vitiligo	20 %	ac antityrosinase
Alopecie	6 %	ac antityrosine-hydroxylase
Maladie de Biermer	5 %	ac anticellules pariétales

AC : anticorps ; GAD : glutamate acide décarboxylase ; IA2 : protéine IA2 appartenant à la famille des protéines tyrosine phosphatase ; TPO : thyroperoxydase.

difficile : comme le diabète sucré et l'insuffisance surrénale ou pituitaire du fait des risques accrus d'accès hypoglycémiques sous traitement hypoglycémiant. En cas de troubles cognitifs se justifie une enquête psychométrique, car des altérations spécifiques sont possibles.

Prise en charge

En règle générale, les patients bénéficient remarquablement de la correction symptomatique des déficits hormonaux : substitution des hypothyroïdies par la lévothyroxine ; en cas de maladie d'Addison, apport d'hydrocortisone et de 9-alpha-fluorohydrocortisone, éventuellement de l'acide docosahexaénoïque (DHA) chez la femme jeune. Le diabète sucré est de maniement plus délicat, il nécessite souvent le recours à l'insulinothérapie. Les insuffisances ovariennes prématurées conduisent aux traitements substitutifs qui assurent une féminisation parfaite et préviennent la raréfaction osseuse, mais ne réduisent pas le drame que constitue l'infertilité. La coïncidence de la maladie cœliaque impose le régime sans gluten dont l'application s'avère particulièrement délicate chez le diabétique. Les gastrites atrophiques liées à la maladie de Biermer nécessitent l'apport parentéral de vitamine B12 et une surveillance endoscopique digestive qu'on

recommande tous les 2 ans pour détecter les tumeurs liées au développement des cellules *Entero- Chromaffin-Like* plutôt qu'aux traditionnels épithéliomas gastriques. Chez les sujets atteints de polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 et chez les apparentés, s'impose le repérage des endocrinopathies avant tout par l'information clinique : prévenir que toute symptomatologie anormale, notamment un amaigrissement, une fatigue, des troubles digestifs, une aménorrhée, une fatigabilité... peut procéder d'un désordre auto-immun, notamment thyroïdien, pancréatique, hypophysaire, ovarien. L'opportunité d'un dépistage biologique, notamment des marqueurs immunologiques apparaît moins certaine (v. tableau). •

J.-L. Wémeau déclare avoir participé à des essais cliniques pour Novartis, Genévrier et Roche ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis, HAC Pharma, Pfizer et Sandoz.

RÉFÉRENCES

1. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
2. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2983-92.
3. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Quarterly Medical Review*. *Presse Med* 2012;41:e663-70.

Thyroïdite lymphocytaire au cours de la grossesse et du post-partum

Philippe Caron*

* Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, pôle cardiovasculaire et métabolique, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France.
caron.p@chu-toulouse.fr

La thyroïdite lymphocytaire chronique est l'affection auto-immune la plus fréquente.

Elle est 5 à 10 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, et atteint 10 à 20 % des femmes en âge de procréer ; sa fréquence augmente avec l'âge.

La thyroïdite lymphocytaire, définie par des critères histologiques (infiltration lymphocytaire) et/ou immunologiques (présence des anticorps anti-thyroperoxydase [TPO] et/ou anti-thyroglobuline [Tg]), peut être isolée (sans dysfonctionnement thyroïdien) alors qu'elle est la principale cause de l'hypothyroïdie chez la femme en âge de procréer.

Du fait du contexte immunologique, s'intégrant dans un processus auto-immun généralisé ou lié à l'action directe des anticorps antithyroïdiens sur les cellules placentaires ou sur l'ovocyte fécondé, ou à ses conséquences fonctionnelles thyroïdiennes (diminution de la réserve fonctionnelle thyroïdienne ne permettant pas à la thyroïde maternelle de faire face à l'augmentation physiologique de la production thyroïdienne au cours de la grossesse), la thyroïdite lymphocytaire peut être associée à des complications obstétricales au cours de la grossesse et du post-partum.

Au cours de la grossesse

De nombreuses études et méta-analyses rapportent une diminution de la fertilité

chez les patientes ayant des anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg à un titre significatif.¹ Elle serait liée à une augmentation de 3 à 5 fois de la prévalence des fausses couches spontanées, précoces et récidivantes, en particulier dans le contexte d'endométriose ou d'affections ovariennes responsable d'infertilité (syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne prématurée). En revanche, la présence d'anticorps anti-thyroïdiens n'altère pas les résultats des protocoles chez les patientes bénéficiant d'une assistance médicale à la procréation. Les études ne mettent pas en évidence une augmentation du risque de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie, ni le plus souvent d'anomalies placentaires ou de malformations congénitales. Toutefois, on observe une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré (avant 37 semaines de gestation) responsable d'une morbi-mortalité néonatale. Ces complications obstétricales pourraient être favorisées par une diminution de la réserve fonctionnelle de la thyroïde responsable d'une hypothyroïdie au cours de la grossesse, d'autant que la thyroïdostimuline (TSH) est augmentée au premier trimestre de gestation, que le taux des anticorps anti-TPO est élevé et que la thyroïde est hypoéchogène à l'échographie. Chez les patientes ayant une thyroïdite lymphocytaire, un traitement par l'évothyroxine dès le début de la grossesse et poursuivi jusqu'à l'accouchement entraînerait une diminution significative tant du risque de fausse couche spontanée précoce que

de celui d'accouchement prématuré.² Ces résultats doivent être confirmés avant qu'un traitement par l'évothyroxine puisse être préconisé chez les femmes ayant une thyroïdite lymphocytaire euthyroïdienne exprimant un désir de grossesse et confrontées à des fausses couches spontanées ou des accouchements prématurés.

Au cours du post-partum

Après une amélioration transitoire liée à l'immunosuppression sélective au cours de la grossesse, l'histoire naturelle d'une thyroïdite lymphocytaire peut être marquée par l'apparition d'un dysfonctionnement thyroïdien dans l'année après l'accouchement, secondaire au rebond immunologique du post-partum. L'incidence de ces épisodes est variable selon les critères de définition et de surveillance de 5 à 20 % dans la population générale, et le contexte immunologique de la patiente : un diabète de type 1 multiplie par 3 à 4 le risque de thyroïdite du post-partum. Classiquement, la patiente peut présenter³ (v. figure) :

– un épisode de thyrotoxicose, le plus souvent modéré avec asthénie, palpitations, hypernervosité et thermophobie, transitoire (2 à 4 mois), lié au relargage des hormones thyroïdiennes préformées, ce qui la différencie d'une maladie de Basedow du post-partum, suivie par une hypothyroïdie le plus souvent subclinique (asthénie, troubles de la mémoire, troubles des phanères)

et transitoire dans 22 % des cas ;

- une thyrotoxicose transitoire et isolée du premier semestre du post-partum (30 % des cas) ;
- un épisode d'hypothyroïdie, le plus souvent résolutif dans l'année après l'accouchement (48 % des cas).

Cependant, 20 à 40 % des femmes ayant eu un épisode de thyroïdite du post-partum seront hypothyroïdiennes après un an, ce d'autant que le titre des anticorps anti-TPO était élevé, que l'augmentation initiale de la TSH était importante, que la thyroïde était hypoéchogène à l'échographie, et que la patiente était âgée et multipare.

Le traitement de l'épisode de thyrotoxicose est symptomatique et repose sur un bêtabloquant (propanolol) pendant 1 à 3 mois. Un traitement par lévothyroxine est indiqué en cas d'hypothyroïdie symptomatique, si la TSH est élevée pendant plus de 6 mois, si la patiente allaite ou exprime un désir de nouvelle grossesse. Une tentative de sevrage du traitement par lévothyroxine est discutée après 6 ou 12 mois d'euthyroïdie, mais une surveillance annuelle de la TSH s'impose du fait du risque d'hypothyroïdie définitive. L'épisode de dysfonctionnement thyroïdien du post-partum récidive le plus souvent lors des grossesses ultérieures.

Alors que le traitement par lévothyroxine ne prévient pas le dysfonctionnement thyroïdien du post-partum chez les patientes ayant des anticorps anti-TPO au premier trimestre de grossesse, un traitement par sélénium (200 µg/j) dès le début de la grossesse, et poursuivi pendant toute la gestation, entraîne une diminution

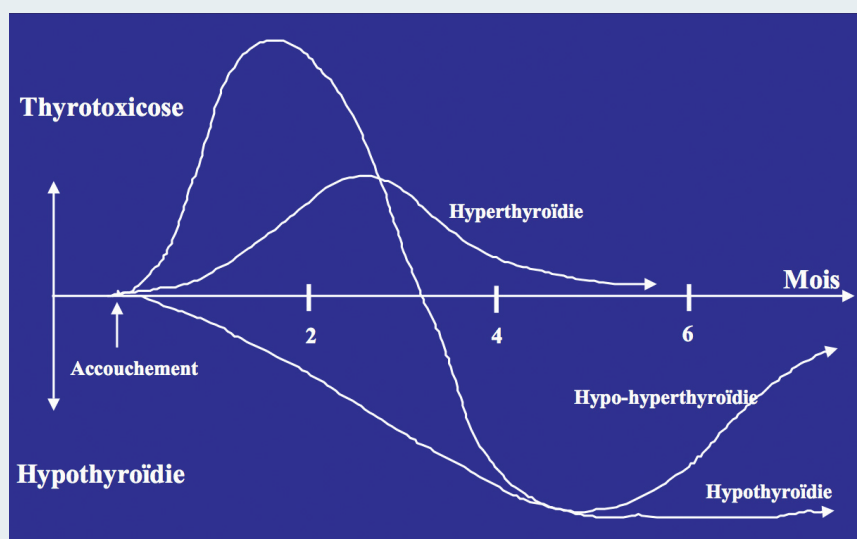


FIGURE Évolution de la fonction thyroïdienne chez les patientes ayant une thyroïdite silencieuse du post-partum.

du rebond du taux des anticorps anti-TPO après l'accouchement, une diminution de l'hypoéchogénicité thyroïdienne, une diminution des épisodes de dysfonctionnement thyroïdien en post-partum et d'hypothyroïdie définitive à long terme.⁴

Ainsi, parmi les patientes ayant une thyroïdite lymphocytaire, 30 à 50 % vont avoir un épisode de dysfonctionnement thyroïdien du post-partum. La présence d'anticorps anti-TPO au cours du premier trimestre de la grossesse impose une surveillance trimestrielle de la fonction thyroïdienne après l'accouchement afin de maintenir une euthyroïdie et prévenir les dysfonctions thyroïdiennes du post-partum. •

P. Caron déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Krassas GE, K Poppe, D Glinioer. Thyroid function and human reproductive health. *Endoc Rev* 2010;31:702-55.
2. Stagnaro-Green A, M Abalovich, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and post-partum. *Thyroid* 2011;21:1-45.
3. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:334-42.
4. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on post-partum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1263-8.